

Новая концепция профилактики сердечно-сосудистых заболеваний: место комбинированной терапии

15 июля 2006г в Москве состоялся круглый стол на тему «Новая концепция профилактики сердечно-сосудистых заболеваний: место комбинированной терапии», организованный при поддержке компании «Д-р Редди'с», Индия.

Модератор: академик РАМН, профессор Беленков Ю.Н.

Участники: академик РАМН, профессор Мартынов А.И., член-корр. РАМН, профессор Моисеев В.С., профессор Задионченко В.С., профессор Кобалава Ж.Д., д.м.н. Бубнова М.Г.; сотрудники компании «Д-р Редди'с»: Дубей М., Климаков А.В., Куклина Н.А.

Материал подготовлен к публикации доктором медицинских наук М.Г. Бубновой

New concept of cardiovascular disease prevention: combined treatment role

The Round Table Discussion «New concept of cardiovascular disease prevention: combined treatment role» was held in Moscow, July 15th 2006, with the support of «Dr Reddy's» pharmaceutical company (India).

Moderator: Academician, Professor Yu.N. Belenkov

Participants: Academician, Professor A.I. Martynov, Professor V.S. Moiseev, Professor V.S. Zadionchenko, Professor Zh.D. Kobalava, Dr M.G. Bubnova; «Dr Reddy's» representatives M. Dubey, A.V. Klimakov, N.A. Kuklina.

The report has been prepared by Dr M.G. Bubnova.

Ю.Н. Беленков. *Уважаемые коллеги! Разрешите открыть круглый стол, посвященный новым подходам к профилактике сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ), в которой важная роль отводится комбинированной терапии. Слово для выступления предоставляется д.м.н. Бубновой Марине Геннадьевне.*

Эпидемиологическая ситуация с ССЗ в России

М.Г. Бубнова. Уважаемые коллеги, ССЗ остаются одной из ведущих причин смерти современного поколения. Треть людей в мире умирает от ССЗ. К сожалению, Россия в этом списке занимает лидирующее положение. Российские мужчины умирают от ССЗ в 3 раза чаще, чем мужчины Финляндии и США, и в 7 раз чаще, чем мужчины Франции и Японии. Высокие показатели смертности характерны и для российских женщин. Такая ситуация болезненно ударяет не только по конкретным людям и их семьям, но и порождает неблагоприятные экономические последствия для страны, поскольку от ССЗ прежде всего умирают люди трудоспособного возраста. Тревожит то, что

показатели преждевременной смертности среди молодых и трудоспособных людей неуклонно растут: в 2001г российские мужчины возрастной категории 25-64 года умирали от ишемической болезни сердца (ИБС), в 1,6 раза чаще, чем в 1991г. Ситуация становится критической, поскольку, по мнению президента Всемирного Фонда Сердца Poole-Wilson Ph, 2005: «Такие высокие показатели смертности и их прогнозируемый дальнейший рост среди лиц трудоспособного молодого возраста (до 65 лет) в экономически развивающихся странах мира (Россия, Китай, Бразилия, Индия, Южная Африка) даже превосходят то, что было в США в 50-е годы, когда стартовали первые большие профилактические программы».

Методы профилактики ССЗ

Опыт стран, в т.ч. США, добившихся значительного снижения смертности от ССЗ, указывает на важность не только совершенствования методов скрининга и диагностических тестов, улучшения методов лечения больных в периоды обострения заболевания, но и на необходимость активно заниматься вопросами профилактики ССЗ.

В основе профилактики ССЗ лежат коррекция и мониторинг факторов риска (ФР) посредством как немедикаментозных — антиатеросклеротической диеты, отказа от курения, повышения физической активности, так и медикаментозных методов. Достичь снижения риска ССЗ только посредством изменения образа жизни, особенно при отсутствии национальных профилактических программ, требующих финансирования и длительного согласования, не всегда просто. Поэтому важное место в профилактике ССЗ занимают медикаментозные препараты, реально воздействующие на риск развития сердечно-сосудистых событий (ССС) и выживаемость пациентов. К таким препаратам с доказанной профилактической направленностью относят аспирин, β -адреноблокаторы, статины и ингибиторы ангиотензин-превращающего фермента (ИАПФ). В отдельности каждый из этих препаратов дает умеренное (25%-30%), но очень важное для пациента, снижение числа ССС. Насколько максимально можно снизить риск ССЗ при комбинации этих препаратов? Этот вопрос остается открытым, хотя основы для таких комбинаций в настоящее время разработаны.

Комбинация препаратов и профилактика ССЗ

Потребность в комбинированной терапии становится все более очевидной. Нередко для нормализации уровня одного ФР требуется несколько препаратов. В многоцентровом исследовании HOT (Hypertension Optimal Treatment Study) для снижения диастолического артериального давления (ДАД) до 90 мм рт.ст. комбинированная терапия потребовалась у 63% пациентов, а для достижения уровня < 80 мм рт.ст. — у 74%. В ряде рандомизированных исследований: HOT, ABCD (Appropriate Blood pressure Control in Diabetes), UKPDS (UK Prospective Diabetes Study), AASK (African American study of Kidney disease and hypertension) по артериальной гипертензии (АГ) для достижения целевого АД требовалось два, а иногда и более трех препаратов. В связи с этим впервые в 2003г Европейское общество по АГ и Европейское общество кардиологов указали на целесообразность применения для стартового лечения АГ комбинации двух антигипертензивных препаратов в низких дозах.

У пациентов редко встречается один ФР, чаще два и более, что значительно повышает риск смерти от ССЗ — число умерших от ИБС и мозгового инсульта (МИ) на 100 мужчин 50-69 лет за 10 лет сос-

тавило 2 человека при отсутствии ФР и 9,6 человек при наличии трех ФР (данные ГНИЦ ПМ 1977-1987). В связи с этим наиболее успешной в снижении риска смерти и других сердечно-сосудистых осложнений (ССО) может быть только стратегия, базирующаяся на многофакторной профилактике. Такая стратегия основана на одновременном воздействии на несколько ФР. К сожалению, исследований, первоначальной целью которых является оценка эффективности влияния комбинации препаратов на различные ФР, а в итоге на общий сердечно-сосудистый риск, немного. Мета-анализ 5 исследований с правастатином показал рациональность комбинации правастатина с аспирином у пациентов с коронарным атеросклерозом. При одновременном приеме правастатина и аспирина фатальный и нефатальный инфаркт миокарда (ИМ) развивался у пациентов достоверно реже (7,6%), чем при приеме только одного правастатина (8,7%) или аспирина (10,8%). В исследовании HOT у больных АГ положительный клинический эффект антагониста кальция оказался аддитивным по отношению к аспирину. Добавление малой дозы atorvastatina (10 мг/сут.) к антигипертензивной терапии больных АГ в исследовании ASCOT-LL (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial — Lipid Lowering Arm) приводило к дополнительному снижению суммарного риска нефатального ИМ и смерти от ИБС на 36%, риска всех ССО на 29%.

Концепция комбинации нескольких лекарственных препаратов в одной таблетке как перспективная стратегия профилактики ССЗ.

Обоснование актуальности создания полипила (polypill)

При лечении пациентов с высоким сердечно-сосудистым риском полипрагмазия неизбежна. Пациенту за день приходится принимать от 5 до 14 препаратов, а то и более. При этом многие больные лечатся неадекватно, и нередко принимаемые ими в большом количестве медикаментозные средства не снижают сердечно-сосудистый риск. Это особенно актуально для пациентов, уже страдающих ИБС и требующих агрессивной, многокомпонентной терапии. Если пациенту рекомендован прием 1 таблетки препарата в сутки, то длительно лечиться готовы ~ 83% больных, 2 таблеток — 70%, а 3 таблеток < 60%. Пациенты готовы длительно принимать терапию в виде двух таблеток при их одновременном назначении, что подтверждает идею комбинированной таблетки. Приверженность терапии снижается, если другой препарат добавляется к лечению значительно позже; в этой ситуации у пациентов выше приверженность приему первого назначенного препарата.

В связи с этим перспективной является идея включения нескольких препаратов, каждый из которых оказывает протективный эффект в отноше-

нии ССЗ, в одну таблетку. Актуальность создания полипила становится очевидной, т.к. только при одновременной коррекции нескольких ФР можно ожидать наибольшего снижения сердечно-сосудистого риска. Полагают, что использование пациентом нескольких препаратов будет более приемлемым, если средства с высокой профилактической направленностью, такие как аспирин, β -адреноблокатор, статин и ИАПФ, будут объединены в одну таблетку. Прием такой одной комбинированной таблетки не только позволит улучшить приверженность пациентов лечению, но и сделает его экономически более доступным для большинства больных, особенно при использовании в производстве такой таблетки препаратов-генериков. В этом отношении появление полипила можно только приветствовать.

Использование полипила в качестве новой стратегии профилактики ССЗ базируется на нескольких принципах: одновременное снижение нескольких ФР ССЗ: холестерина липопротеидов низкой плотности (ХС ЛНП), АД, гомоцистеина, гиперактивности тромбоцитов; воздействие на каждый ФР не зависимо от его исходного уровня; как можно большее снижение уровня ФР. И все это на фоне однократного ежедневного приема одной таблетки полипила.

Состав полипила

В состав комбинированной таблетки может входить от 4 до 6 компонентов:

- гипополипидемический препарат — статин: симвастатин, или аторвастатин, или ловастатин, или правастатин;
- антигипертензивные препараты (тиазидный диуретик, β -адреноблокатор, ИАПФ, блокатор рецепторов к ангиотензину II, антагонист кальция — каждый в 1/2 от его стандартной дозы);
- антиагрегант —
- аспирин в дозе 75 мг;
- фолиевая кислота в дозе 0,8 мг

Очевидно, количество компонентов в составе одной таблетке может варьировать. При определении доз препаратов, входящих в состав полипила, следует ориентироваться на выполненные рандомизированные, клинические исследования.

Клиническая эффективность полипила

Расчеты Wald NJ и Law MR 2002 показали, что на фоне 2-летнего приема полипила можно ожидать снижение риска ИБС на 88 % и МИ на 80%. Такого значимого снижения сердечно-сосудистого риска не удастся достичь ни при какой монотерапии. При наличии в составе таблетки фолиевой кислоты риск ИБС можно снизить на 86% и ИМ на 74%. У 1/3 пациентов в возрасте > 55 лет на фоне приема полипила можно ожидать более позднее (на 11-12 лет) развитие ИБС и ИМ. Возможные нежелательные явления

при лечении полипилом могут развиваться у 8-15% людей в зависимости от прописываемого состава препарата.

Кто должен принимать полипил ?

Необходимо четко обозначить группы пациентов, которым особенно полезно назначать полипил. К таким группам можно отнести:

- больных коронарной болезнью сердца (КБС);
- пациентов без клинических проявлений КБС, но с эквивалентами КБС: сахарным диабетом 2 типа; периферическим атеросклерозом; аневризмой брюшного отдела аорты; цереброваскулярной атеросклеротической болезнью (транзиторные нарушения мозгового кровообращения — ТНМК, инсульт);
- лиц без КБС и эквивалентов КБС, но с множественными ФР;
- лиц без ССЗ и ФР в возрасте > 55 лет. (возраст \geq 55 лет сам по себе является ФР).

Речь может идти о назначении полипила как для вторичной, так и первичной профилактики ССЗ, что требует дальнейшего обсуждения.

Преимущества полипила

Полипил, содержащий в своем составе клинически эффективные препараты, обладает высоким профилактическим потенциалом, что позволяет добиваться наибольшего снижения риска ССЗ и его осложнений (> 80%). Включение в состав таблетки различных компонентов обеспечивает влияние на различные патогенетические механизмы развития ССЗ и ССО, что, несомненно, усиливает эффективность терапии. При этом снижается риск использования нерациональных комбинаций, повышается уверенность в оптимальном и безопасном режиме дозирования препаратов. Полипил просто назначать врачу и удобно принимать пациенту. Прием такой таблетки безусловно повысит приверженность пациента лечению и снизит его стоимость, поскольку стоимость самой комбинированной таблетки ниже, чем стоимость входящих в ее состав отдельных препаратов.

Возможные сложности и нерешенные вопросы при назначении полипила

При применении полипила могут возникать определенные сложности. Фиксированность (неизменяемость) доз компонентов в комбинированной таблетке предполагает отсутствие гибкости в лечении пациента, которая может стать необходимой при подборе индивидуального режима многокомпонентной терапии. У врача может отсутствовать уверенность в необходимости использования всех компонентов комбинированной таблетки. Могут возникнуть трудности в идентификации развивающихся нежелательных явлений. Существуют неко-

торые ограничения в подборе компонентов, возможно незнание состава препарата врачом. Сложна и сама технология создания комбинированной таблетки. При ее производстве важно соблюдать баланс фармакокинетических параметров различных препаратов, входящих в ее состав, что позволит свести к минимуму нежелательные взаимодействия препаратов. Известно, что > 50% препаратов метаболизируются через систему цитохрома CYP450 3A4.

В настоящее время существует много нерешенных вопросов при назначении полипила:

- Надо ли врачу измерять исходный уровень всех 4 ФР: ХС ЛНП, АД, гомоцистеина, агрегацию тромбоцитов, на которые предполагается воздействовать?

- Насколько полезно назначение отдельных компонентов комбинированной таблетки при исходно нормальных уровнях отдельных ФР?

- Следует ли разрабатывать полипил с разными комбинациями препаратов и применять разный режим их дозирования?

- Необходимо ли так активно назначать полипил в первичной профилактике, и насколько оправдано его назначение всем лицам > 55 лет без ССЗ, даже при отсутствии у них ФР?

Для ответа на эти и другие вопросы нужно проводить клинические, рандомизированные исследования, желательные длительные (3-5 лет) с оценкой фармакологической биоэквивалентности, терапевтической эквивалентности, переносимости и безопасности комбинированной таблетки полипил, если таковая реально появится на фармацевтическом рынке.

Ю.Н. Беленков. *Марина Геннадьевна скажите, пожалуйста, в настоящее время полипил — это виртуальность или реальность?*

М.Г. Бубнова. Представленные данные клинической эффективности полипила — это математические расчеты. Но в настоящее время такой препарат, состоящий из четырех компонентов, создан компанией «Д-р Редди'с» и проходит третью фазу клинических испытаний. Об этом более подробно может рассказать представитель этой компании А.В.Климаков.

А.В. Климаков. В настоящее время компанией «Д-р Редди'с» разработаны два варианта полипила, в котором применяются разные дозы препаратов. Первый вариант предполагает объединение в ее составе аспирина, симвастатина, ателолола и лизиноприла как в начальных дозах: 75 мг, 10 мг, 25 мг и 5 мг соответственно, так и в средних дозах: 75 мг, 20 мг, 50 мг и 20 мг соответственно. Второй вариант несколько отличается от первого. В нем ателолол заменен на гидрохлортиазид. В одной таблетке второго варианта содержится 12,5 мг гидрохлортиазида, в другой — 25 мг. В настоящее время эти комбинированные таблетки проходят третью фазу клинического исследования.

Ю.Н. Беленков. Необходимость создания комбинированного препарата, включающего в себя различные лекарственные средства, в настоящее время назрела. Настал тот момент, когда полипил из виртуальной таблетки должен превратиться в реальную. Причин тому много. Одна из них — все чаще встречающаяся в клинике полипрагмазия, когда пациенту приходится принимать одновременно большое количество препаратов. Но надо четко представлять, что на пути разработки и апробирования такой комбинированной таблетки неизбежны сложности.

Возможно существование двух путей в создании комбинированной таблетки: одна таблетка — для профилактики, другая — для лечения больных. Очевидно, эти таблетки должны быть разными по составу. К обязательным компонентам полипила следует отнести статин и аспирин; что касается антигипертензивных препаратов, то здесь возникает проблема рационального выбора препарата из 5 существующих классов. Насколько обоснованно включать в такой препарат тиазидный диуретик и назначать его пациентам без АГ даже в малых дозах? Этот вопрос остается открытым. Такая же проблема может возникнуть и с β -адреноблокаторами. Вероятно, более рационально создавать комбинированный препарат по нозологиям или в блистр с комбинированной таблеткой включать и отдельные препараты, добавляемые к терапии по требованию.

Ж.Д. Кобалава. В настоящее время существуют только расчеты по созданию такого комбинированного препарата. Сама концепция полипила очень интересна. Дозы активных веществ, входящих в состав такой таблетки, необходимо тщательно подбирать и рассчитывать. Особое внимание следует уделять выбору класса препаратов, которые предполагается включать в комбинированную таблетку. Естественно, здесь возникает много вопросов. Включение тиазидного диуретика в состав полипила, вероятно, имеет определенные основания, особенно при назначении комбинированного препарата людям > 55 лет. К данной возрастной группе относится значительная доля лиц с повышенными цифрами АД, и, в свете новых рекомендаций по целевым уровням АД, использование тиазидного диуретика в малых дозах у таких пациентов может быть удачным выбором. Учитывая большое количество ИАПФ на настоящий момент, выбор препарата из этой группы желательнее основывать на результатах проведенных рандомизированных исследований, в которых оценивается клиническая полезность препарата в снижении сердечно-сосудистого риска. Исходя из принципов доказательной медицины, целесообразно подбирать и другие препараты, входящие в состав полипила.

Не вызывает сомнений, что в состав комбинированной таблетки, предназначенной либо для профилактики ССЗ, либо для их лечения, должны входить антиагрегант (аспирин) и статин. Хотела бы

подчеркнуть, что особенно важно назначать полипил пациентам с высоким сердечно-сосудистым риском.

В.С. Моисеев. С моей точки зрения, не надо противопоставлять комбинации препаратов в одной таблетке, предназначенные для лечения и профилактики ССЗ, поскольку лечение тесно связано с профилактикой. Надо сделать акцент на правильном и рациональном выборе препаратов, входящих в состав полипила. При выборе таких лекарств следует основываться на принципах доказательной медицины, особенно это касается препаратов из группы ИАПФ и β -адреноблокаторов. Возможно, что любимый практически врачами β -адреноблокатор атенолол — не самый оптимальный препарат для создаваемого компанией «Д-р Редди'с» комбинированного средства, которое предполагается использовать для профилактики ССЗ. Имеются разные взгляды в отношении включения в такую комбинацию ИАПФ лизиноприла. В составе комбинированной таблетки целесообразно сохранить малые дозы тиазидного диуретика. Тиазидный диуретик служит препаратом первого выбора в лечении АГ, а всем известны неутешительные данные статистики, указывающие на неуклонный рост АГ и ее осложнений, особенно с возрастом. Для оценки эффективности, переносимости и безопасности созданного компанией препарата следует провести многоцентровое исследование с использованием метода рандомизации, хотя применение этого метода может быть сопряжено с некоторыми сложностями и потребует разделения включенных в исследование пациентов на большое количество групп с учетом числа компонентов в составе препарата.

А.И. Мартынов. Сама идея полипила становится все более актуальной, и тому способствуют объективные причины. Компания «Д-р Редди'с» дальше других продвинулась в осуществлении такой концепции, представив комбинированный препарат для клинических исследований. Основой подобного полипила должна стать комбинация статина с аспирином. Что касается других компонентов, входящих в его состав, то их выбор должен базироваться исключительно на принципах доказательной медицины. Особенно это касается β -адреноблокатора — атенолола, который по своей эффективности снижает сердечно-сосудистый риск у пациента уступает другим препаратам.

Это не просто, но для сохранения принципа индивидуального подхода к терапии можно попробовать создавать комбинированные таблетки с различными дозами препаратов, входящих в ее состав. Бесспорно, для оценки клинической эффективности и безопасности такого препарата нужны многоцентровые, клинические исследования. Не следует забывать, что создание такой комбинированной

таблетки — непростая технологическая задача, и ее реализация сопряжена с множеством сложностей.

В.С. Задонченко. Создание полипила — не только сложная технологическая, но и экономическая проблема. Препарат может быть очень эффективным, но экономически дорогим, что делает его недоступным для большинства нуждающихся в нем больных. В первую очередь, очевидно, надо создавать комбинированные препараты профилактического направления. При ухудшении состояния пациента или недостатке доз к полипилу рационально добавлять его отдельные компоненты, но в больших дозах, или дополнительно назначать другие лекарства, не входящие в состав данной таблетки. Полипил, с моей точки зрения, следует рассматривать как базисную терапию для пациента с последующей модификацией комбинации препаратов, если таковая потребуется.

«Золотым стандартом» антигипертензивной комбинации является β -адреноблокатор и тиазидный диуретик. Вот почему включение в полипил именно такой комбинации как основополагающей наиболее рационально. Количество компонентов в полипиле может быть различным в зависимости от групп риска пациентов. Безусловно, чтобы судить о высокой клинической и профилактической эффективности полипила, должны проводиться клинические исследования длительностью не менее трех лет.

Ю.Н. Беленков. Позвольте мне сделать заключение. Идея создания комбинированного препарата — полипила, поддерживается всеми участниками круглого стола. После удачного решения компанией «Д-р Редди'с» технологических задач по созданию такой комбинированной таблетки следующим шагом должно стать проведение многоцентровых клинических исследований. Длительность таких исследований в идеале должна быть > 3 лет, однако, при включении большого количества больных, продолжительность можно сократить. Конечная цель этих исследований — оценить влияние полипила на «конечные клинические точки» — риск развития ССО: ИМ, внезапную смерть, потребность в реваскуляризации и госпитализации и т.д. Надо отметить, что состав комбинации препаратов в полипиле — это не догма, он может быть различным и изменяться при появлении новых, более эффективных, лекарственных средств. При выборе комбинации препаратов в составе полипила важно учитывать приверженность врачей тому или иному препарату, поскольку недоверие врача к одному из компонентов комбинированной таблетки может вызвать недоверие к ней в целом. Даже если комбинированная таблетка не даст ожидаемого большого профилактического эффекта, то для пациента в любом случае решается вопрос полипрагмазии.

Поступила 26/09-2006